

# Tumor Epitelial Fusiforme com Diferenciação Semelhante ao Timo (SETTLE) em Criança, Desafio Diagnóstico e Tratamento: Relato de Caso

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n2.5029>

*Spindle Epithelial Tumor with Thymus-Like Differentiation (SETTLE) in a Child, Diagnostic and Treatment Challenge: Case Report*  
Tumor Epitelial Fusiforme con Diferenciación Similar al Timo (SETTLE) en un Niño, Desafío Diagnóstico y Terapéutico: Informe de Caso

Alexandre Andrade Sousa<sup>1</sup>; Gabriela Somma Gomes<sup>2</sup>; Matheus Eduardo Soares Pinhati<sup>3</sup>; Alyrio Mourão Oliveira Valério<sup>4</sup>; Diogo Melgaço Faria<sup>5</sup>; Amanda de Moura Malta Carvalho da Mata<sup>6</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O tumor epitelial fusiforme com diferenciação semelhante ao timo (SETTLE) é um tumor da tireoide extremamente raro e de difícil diagnóstico que deriva de células tímicas ectópicas ou bolsas branquiais. Essa variação tumoral tireoidiana geralmente é encontrada em crianças, adolescentes e adultos jovens, e raramente é observada em pacientes de idade avançada, além de possuir grande potencial para disseminação metastática. A apresentação clássica é uma massa cervical indolor e normalmente assintomática na topografia da tireoide. Seus marcadores séricos são inespecíficos. Diante da escassez de dados sobre tal neoplasia e da importância em alertar para essa possibilidade diagnóstica, foi realizado um relato de caso sobre um paciente diagnosticado com SETTLE, com foco no diagnóstico diferencial e tratamento dessa variante tumoral, objetivando agregar à literatura mais informações a respeito dessa condição. **Relato do caso:** Criança de 2 anos, do sexo masculino, que apresentava uma massa tumoral na tireoide com potencial de malignidade e com análise imuno-histoquímica indicativa de SETTLE. O paciente foi submetido a exames de imagem e à punção aspirativa por agulha fina, que auxiliaram na decisão por uma abordagem inicial cirúrgica. A tireoidectomia foi realizada, seguida de acompanhamento oncológico em longo prazo. **Conclusão:** O SETTLE é um tumor raro da tireoide, com lento potencial metastático, que afeta mais crianças e adolescentes, e é de difícil diagnose, necessitando atenção para o diagnóstico diferencial. Tem como principal exame diagnóstico a análise imuno-histoquímica, e o principal tratamento é a cirurgia, seguida de acompanhamento prolongado.

**Palavras-chave:** Neoplasias da Glândula Tireoide/cirurgia; Tireoidectomia; Neoplasias de Cabeça e Pescoço/cirurgia; Relato de Caso; Pré-Escolar.

## ABSTRACT

**Introduction:** Spindle cell epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) is an extremely rare and difficult-to-diagnose thyroid tumor that derives from ectopic thymic cells or branchial pouches. This thyroid tumor variant is usually found in children, adolescents, and young adults, and is rarely observed in elderly patients, in addition to having great potential for metastatic spread. The classic presentation is a painless and usually asymptomatic cervical mass in the topography of the thyroid. Its serum markers are nonspecific. Given the scarcity of data on this neoplasm and the importance of alerting to this diagnostic possibility, a case report was carried out on a patient diagnosed with SETTLE, focusing on the differential diagnosis and treatment of this tumor variant, aiming to add more information about this condition to the literature. **Case report:** A 2-year-old male child who presented with a potentially malignant thyroid tumor mass with immunohistochemical analysis indicative of SETTLE. The patient underwent imaging tests and fine needle aspiration biopsy, which helped in the decision for an initial surgical approach. Thyroidectomy was performed, followed by long-term oncological follow-up. **Conclusion:** SETTLE is a rare thyroid tumor with slow metastatic potential that affects mostly children and adolescents and is difficult to diagnose, requiring attention to differential diagnosis. The main diagnostic test is immunohistochemical analysis and the main treatment is surgery, followed by prolonged follow-up.

**Keywords:** Thyroid Neoplasms/surgery; Thyroidectomy; Head and Neck Neoplasms/surgery; Case Reports; Child, Preschool.

## RESUMEN

**Introducción:** El tumor epitelial de células fusiformes con diferenciación similar al timo (SETTLE) es un tumor tiroideo extremadamente raro y difícil de diagnosticar que se deriva de células tímicas ectópicas o bolsas branquiales. Esta variante del tumor tiroideo se encuentra generalmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, y rara vez se observa en pacientes de edad avanzada, además de tener gran potencial de diseminación metastásica. La presentación clásica es una masa cervical indolora y habitualmente asintomática en la topografía de la tiroides. Sus marcadores séricos no son específicos. Dada la escasez de datos sobre esta neoplasia y la importancia de dar a conocer esta posibilidad diagnóstica, se realizó un reporte de caso en un paciente diagnosticado con SETTLE, centrándose en el diagnóstico diferencial y tratamiento de esta variante tumoral, con el objetivo de agregar más información sobre esta condición a la literatura. **Informe del caso:** Un niño de sexo masculino de 2 años, quien presentó una masa tumoral en tiroides con potencial maligno y con análisis inmunohistoquímico indicativo de SETTLE. Al paciente se le realizaron pruebas de imagen y biopsia por aspiración con aguja fina, lo que ayudó en la decisión de un abordaje quirúrgico inicial. Se realizó tireoidectomía, seguida de seguimiento oncológico a largo plazo. **Conclusión:** SETTLE es un tumor tiroideo raro, con potencial metastático lento, que afecta más a niños y adolescentes y es de difícil diagnóstico, requiriendo atención al diagnóstico diferencial. La principal prueba diagnóstica es el análisis inmunohistoquímico y el tratamiento principal es la cirugía, continuada de un seguimiento prolongado.

**Palabras clave:** Neoplasias de la Tiroides/cirugía; Tireoidectomía; Neoplasias de Cabeza y Cuello/cirugía; Informe de Caso Raro; Preescolar.

<sup>1</sup>Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia. Belo Horizonte (MG), Brasil. E-mail: dr.alexandre.ccp@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-4204-9334>

<sup>2,3</sup>UFMG, Faculdade de Medicina. Belo Horizonte (MG), Brasil. E-mails: gabriela\_somma@outlook.com; matheuspinhati@gmail.com. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-1193-0644>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-4718-8840>

<sup>4,5</sup>Pesquisador autônomo. Belo Horizonte (MG), Brasil. E-mails: medalyrio@yahoo.com.br; diogomelfaria@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0009-3102-8878>; Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0003-1094-2034>

<sup>6</sup>Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Curso de Medicina. Belo Horizonte (MG), Brasil. E-mail: amandammcm@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0001-3436-8685>  
**Endereço para correspondência:** Alexandre Andrade Sousa. Hospital das Clínicas da UFMG. Avenida Alfredo Balena, 190 – Santa Efigênia. Belo Horizonte (MG), Brasil. CEP 30130-100. E-mail: dr.alexandre.ccp@gmail.com



## INTRODUÇÃO

O tumor epitelial fusocelular com diferenciação tímica-símile (SETTLE) é uma neoplasia rara na glândula tireoide de baixa taxa de malignidade, em virtude do lento poder metastático para os linfonodos, que pode ser encontrada em crianças e adultos jovens. Existem apenas 47 casos descritos na literatura até 2024<sup>1-3</sup>, com o primeiro caso relatado no Brasil em 2010<sup>4</sup>. Na maioria dos casos, a apresentação clínica consiste em uma massa cervical anterior, indolor ou pouco dolorosa. São raras as apresentações mais sintomáticas. Os marcadores séricos da função tireoidiana e marcadores tumorais conhecidos são inespecíficos<sup>5</sup>. O diagnóstico dessa variante tumoral é difícil, sendo comumente confundido com outros carcinomas tireoidianos, em razão do escasso conhecimento a respeito, da inexistência de marcadores específicos e das características citológicas pouco específicas<sup>1</sup>.

O exame ultrassonográfico evidencia lesões heterogêneas, enquanto a tomografia computadorizada na topografia tireoidea revela nódulos com componentes sólidos e císticos, além de poder avaliar os linfonodos regionais ou metástases a distância. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) revela características variáveis, dificultando a determinação do tipo de tumor.

O tratamento é cirúrgico, com a realização de uma tireoidectomia total ou parcial<sup>5</sup>. Radioterapia e quimioterapia ficam reservadas aos tumores mais avançados ou aqueles com evidência de metástase. O seguimento oncológico prolongado é fundamental para avaliar recorrência ou metástase, que podem ocorrer décadas após o tratamento cirúrgico<sup>5,6</sup>. Com o tratamento cirúrgico adequado e o devido monitoramento em longo prazo, o prognóstico dos pacientes tende a ser favorável.

Na análise histológica da peça cirúrgica, o SETTLE apresenta um padrão bifásico, que inclui células fusiformes e epitélio glandular<sup>6</sup>. A análise imuno-histoquímica é o padrão-ouro para o diagnóstico, pois fornece evidências suficientes para a determinação dessa variável tumoral, como a positividade para citoqueratinas (CK), vimetina, CD99, actina de músculo liso (SMA), INI-1 e BCL-2 e negatividade para marcadores tireoidianos como tiroglobulina e fator de transcrição da tireoide 1 (TTF1) e para *cluster of differentiation* 5 (CD5) e CD20<sup>1,4,7,8</sup>.

Este relato tem como objetivo documentar e analisar o caso de um paciente acometido por um tumor epitelial do tipo SETTLE na glândula tireoide e a abordagem cirúrgica realizada no paciente. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) sob o número de parecer 168140 (CAAE: 02839212.4.0000.5149), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) n.º 466/12<sup>9</sup>.

## RELATO DO CASO

Paciente de 2 anos de idade recém-completados, sexo masculino, encaminhado pela endocrinologia pediátrica para avaliação cirúrgica. Apresentava uma massa palpável em região cervical anterior, de consistência pétrea, móvel e não dolorosa.

A ultrassonografia de tireoide evidenciou um nódulo sólido, hipoeogênico, volumoso (1,9 cm<sup>3</sup>), medindo 22x14x12 mm (medida longitudinal x transversal x anteroposterior – LxTxAP), contornos lobulados, em contato com a cápsula tireoidiana, ocupando boa parte do lobo esquerdo e fluxo predominantemente periférico ao doppler TI-RADS 5 (*Thyroid Imaging Reporting and Data System* (classificação dos nódulos de tireoide pela *American College of Radiology* como moderadamente suspeito de malignidade).

Na PAAF de tireoide, os achados microscópicos mostraram fundo amorfo e hemorrágico, com numerosas células fusiformes de núcleos hiper cromáticos com cromatina finamente granular, dispostas ora isoladamente e ora em agrupamentos tridimensionais, por vezes esboçando papilas com eixo estromal, raros núcleos com esboços de pseudoinclusões e sem fendas nucleares detectáveis. Conclusão da citologia: neoplasia de potencial maligno incerto.

Os valores de calcitonina, anti-tireoglobulina (anti-Tg), tireoglobulina (Tg), cálcio, hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina (T4), anticorpo antirreceptor de TSH (TRAB) e anticorpo antiperoxidase tireoideana (anti-TPO) estavam dentro dos valores de referência para a idade.

Foi submetido à tireoidectomia total associada à linfadenectomia cervical e mediastinal ipsilateral ao nódulo (níveis VI e VII), e a peça cirúrgica foi enviada para estudo anatomopatológico.

O paciente evoluiu bem no pós-operatório imediato, recebendo alta no dia seguinte à cirurgia, sem sinais ou sintomas de hipoparatiroidismo.

A análise macroscópica do estudo anatomopatológico evidenciou uma tireoide deformada, medindo 5,0x2,5x1,5 cm, revestida por uma cápsula lisa e opaca. Foram encontradas duas formações nodulares medindo 3,5x2,0x1,2 cm, a maior, e 2,0x1,5x0,7 cm, a menor. Já na microscopia da tireoide, evidenciou-se neoplasia bifásica constituída por componente fusocelular e organoide, com esboços de estruturas glandulares e papilíferas. Não foram observadas áreas de necrose ou atividade mitótica importante. Os nódulos descritos na macroscopia correspondem a células tímicas com congestão vascular livre de neoplasia. Ademais, avaliaram-se cinco linfonodos reacionais, todos livres de

neoplasia. O estudo da peça cirúrgica sugeriu tratar-se de histologia compatível com SETTLE.

A análise imuno-histoquímica complementar foi positiva para betacatenina em citoplasma, CD5 negativo, *cytokeratin-19* (CK19) negativo, tireoglobulina positivo em folículos tireoidianos, mas negativo na neoplasia, vimentina positivo e Kiel 67 (Ki67) positivo 10%.

O paciente encontra-se em acompanhamento clínico e imaginológico com a cirurgia de cabeça e pescoço e com a oncologia pediátrica há dois anos e meio, sem sinais de recidiva até o momento.

## DISCUSSÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece três tipos de tumores tímicos na região da tireoide, com tumores benignos e malignos compartilhando uma diferenciação epitelial tímica incluída sob os termos “família do timoma” e “família do carcinoma tímico”. Postula-se que eles se desenvolvem a partir de timo ectópico ou de remanescentes de bolsa branquial<sup>10</sup>. Descrito pela primeira vez por Chan<sup>3</sup>, em 1991, o SETTLE é uma dessas raras neoplasias.

O SETTLE predomina em crianças, adolescentes e adultos jovens. Parece haver predominância no sexo masculino. Em contraste com as neoplasias mais comuns da tireoide, nenhum fator predisponente, como deficiência de iodo, radiação ionizante, fatores genéticos ou ambientais, foi associado ao SETTLE<sup>5</sup>.

Inicialmente, o SETTLE tem uma clínica bastante indolente, sendo a massa cervical na topografia tireoidea, nada ou pouco dolorosa, a manifestação clínica mais frequente. A presença de tireomegalia pode estar associada ou não à doença. Uma revisão extensa da literatura mostrou a dificuldade em se estabelecer o diagnóstico da doença, uma vez que, além de rara, não se conhece marcador sérico específico conhecido para essa afecção. Ademais, os níveis de CEA, função tireoidiana e calcitonina estão dentro dos limites da normalidade<sup>11</sup>.

A suspeição do diagnóstico é maior nos primeiros anos de vida, dada a epidemiologia do tumor e o fato de os nódulos tireoidianos serem incomuns nessa idade. A biópsia por PAAF raramente é diagnóstica, embora, em pacientes com níveis séricos normais de calcitonina e com PAAF evidenciando carcinoma medular de tireoide, o SETTLE é um diagnóstico a se considerar<sup>5</sup>.

Por conta dessa dificuldade de determinar o SETTLE, é essencial se atentar ao diagnóstico diferencial, excluindo outras formas similares de neoplasias, incluindo um grupo de tumores que apresentam componentes fusiformes e epiteliais, a saber, sarcoma sinovial, carcinoma anaplásico sarcomatoide, melanoma maligno, carcinoma mostrando

elementos tímico similares (CASTLE) e variante fusiforme do carcinoma medular de tireoide<sup>3,5,11</sup>.

O padrão-ouro para o diagnóstico é por meio de estudo imuno-histoquímico. As análises imuno-histoquímicas apresentam informações-chave para estabelecer um diagnóstico de SETTLE, como a positividade para CK, vimentina e CD99, e a negatividade para tireoglobulina e CD20, marcando este como o principal exame para detectar essa variante tumoral e concluir o diagnóstico diferencial<sup>1</sup>. Neste caso apresentado, a imuno-histoquímica foi positiva para betacatenina em citoplasma, CD5 negativo, CK19 negativo, tireoglobulina negativo, vimentina positivo e Ki67 positivo 10%. Tais achados corroboram o diagnóstico de um SETTLE. O resultado negativo para CK19 não é incomum, mas não impede o diagnóstico da variante tumoral, dado que a literatura não destaca CK19 como um marcador específico para esse tumor. A avaliação diagnóstica diferencial de SETTLE envolve uma combinação de características morfológicas e um painel de imunomarcadores que podem incluir CK, mas não necessariamente CK19, uma vez que os outros achados imuno-histoquímicos concluem o diagnóstico<sup>7</sup>.

A escolha entre a realização de uma tireoidectomia total ou uma lobectomia é controversa em razão da carência de estudos que avaliem a recorrência da doença com seguimento em longo prazo. Se por um lado há dados que sugerem uma baixa recorrência do tumor, por outro, os poucos casos de metástase somente foram descritos em pacientes com longo acompanhamento pós-cirurgia. Também não há dados que indiquem ou contraindiquem a realização de uma linfadenectomia profilática<sup>5</sup>. No caso apresentado, optou-se por tireoidectomia total e linfadenectomia da cadeia recorrential ipsilateral ao tumor e mediastino superior, pela alta suspeição de neoplasia maligna, além do tamanho do tumor e idade do paciente.

Quimioterapia e radioterapia ficam reservadas para pacientes em estágios avançados do SETTLE, para controlar o crescimento tumoral, pacientes com doença local infiltrativa, invasão vascular ou doença metastática<sup>5,6</sup>.

Apesar de o comportamento inicial apresentar-se de maneira bastante indolente, com mais de 80% de sobrevida em cinco anos, é comum encontrar metástases locorregionais e distantes tardias em pacientes acompanhados em longo prazo<sup>10</sup>, com casos variando de dois até 25 anos de seguimento após tratamento cirúrgico<sup>5</sup>. Por isso, o seguimento prolongado do paciente é de extrema importância.

## CONCLUSÃO

Este trabalho relata o caso de uma criança do sexo masculino, de 2 anos, com o SETTLE, uma variante



tumoral rara, de baixa taxa de malignidade, de difícil diagnóstico e sem marcadores específicos, que requer atenção redobrada para o seu diagnóstico diferencial, uma vez que é comumente diagnosticado erroneamente como outros tumores tireoidianos. O principal meio de diagnóstico é a análise imuno-histoquímica, sendo a positividade para CK, vimetina e CD99 e a negatividade para tiroglobulina e CD20 alguns dos principais achados relatados como indicativos de SETTLE. Os outros exames como ultrassonografia e PAAF tendem a ser inconclusivos. O principal tratamento é a cirurgia, sendo a quimio e a radioterapia utilizadas apenas em pacientes de estágio muito avançado. O acompanhamento pós-cirúrgico em longo prazo é essencial, uma vez que esse tipo de carcinoma pode evoluir com metástases tardias.

### CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram substancialmente na concepção e no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

### DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

### FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

### REFERÊNCIAS

1. Kathamuthu K, Janardan C, Ramkumar S, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) misdiagnosed as papillary thyroid carcinoma: a case report. *Cureus*. 2022;14(11):e31574. doi: <https://www.doi.org/10.7759/cureus.31574>
2. Chadha P, Kamboj M, Pasricha S, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like elements (SETTLE): a diagnostic challenge with distinct therapeutic implication; case report. *Diagnostic Pathol*. 2024;19(108):1-8. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4209973/v1>
3. Chan JK, Rosai J. Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: a unifying concept. *Hum Pathol*. 1991;22:349-67.
4. Magnata Filho LA, Bordallo MA, Pessoa CH, et al. Thyroid spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): case report and review. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(7):657-62. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302010000700011>
5. Ippolito S, Bellevicine C, Arpaia D, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): clinical-pathological features, differential pathological diagnosis and therapy. *Endocrine*. 2016;51(3):402-12. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0716-5>
6. Recondo G Jr, Busaidy N, Erasmus J, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: a case report and comprehensive review of the literature and treatment options. *Head Neck*. 2015;37(5):746-54. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.23634>
7. Folpe AL, Lloyd RV, Bacchi CE, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: a morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 11 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(8):1179-86. doi: <https://www.doi.org/10.1097/PAS.0b013e31819e61c8>
8. Su L, Beals T, Bernacki EG, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: a case report with cytologic, histologic, immunohistologic, and ultrastructural findings. *Mod Pathol*. 1997;10(5):510-4.
9. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*. 2013 jun 13; Seção I:59.
10. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):27-63.
11. Stevens TM, Morlote D, Swensen J, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): a next-generation sequencing study. *Head Neck Pathol*. 2019;13(2):162-8.

Recebido em 2/12/2024

Aprovado em 19/2/2025

